

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Ⓢ Targeted Search

☐ Records for: *Derwent World Patents*

... save as alert...

save strategy only...

Output Format: Full Record Output as: Browser display/send

Modify

select
all none

Records 1 of 1 In full Format

☐ 1. 1/19/1

010160840

WPI Acc No: 1995-062093/199509

XRAM Acc No: C95-027495

Use of new or known aminoalkyl-substd. phenyl or benzyl
ketone derivs. - for prodn. of cholesterol-lowering medicaments

Patent Assignee: HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F (HOFF); HOFFMANN LA ROCHE AG
(HOFF); HOFFMANN LA ROCHE INC (HOFF)

Inventor: AEBI J; GUERRY P; JOLIDON S; MORAND O; AEBL J

Number of Countries: 030 Number of Patents: 023

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 636367	A1	19950201	EP 94110246	A	19940701	199509 B
CZ 9401676	A3	19950118	CZ 941676	A	19940712	199511
NO 9402606	A	19950116	NO 942606	A	19940712	199511
AU 9467358	A	19950127	AU 9467358	A	19940708	199512
CA 2126518	A	19950115	CA 2126518	A	19940622	199516
JP 7053479	A	19950228	JP 94157038	A	19940708	199517
ZA 9404932	A	19950426	ZA 944932	A	19940707	199523
BR 9402699	A	19950502	BR 942699	A	19940713	199524
US 5495048	A	19960227	US 94261615	A	19940617	199614
NZ 260968	A	19960625	NZ 260968	A	19940708	199631
JP 2519022	B2	19960731	JP 94157038	A	19940708	199635
US 5574071	A	19961112	US 94261615	A	19940617	199651
			US 95468114	A	19950606	
CN 1103781	A	19950621	CN 94108447	A	19940713	199727
US 5637771	A	19970610	US 94261615	A	19940617	199729
			US 95555054	A	19951108	
HU 70835	T	19951128	HU 942085	A	19940713	199733
AU 684507	B	19971218	AU 9467358	A	19940708	199808
IL 110254	A	19980405	IL 110254	A	19940708	199823
EP 636367	B1	20000329	EP 94110246	A	19940701	200020
DE 59409248	G	20000504	DE 509248	A	19940701	200029
			EP 94110246	A	19940701	
ES 2144471	T3	20000616	EP 94110246	A	19940701	200036
RU 2141942	C1	19991127	RU 9426094	A	19940708	200042
NO 309924	B1	20010423	NO 942606	A	19940712	200131
CZ 288518	B6	20010711	CZ 941676	A	19940712	200147

Priority Applications (No Type Date): CH 941320 A 19940428; CH 932107 A
19930714

Cited Patents: 3.Jnl.Ref; EP 401798; EP 410359; EP 464465

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 636367 A1 G 19 A61K-031/135

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC

NL PT SE

CZ 9401676 A3 C07C-225/02

NO 9402606 A A61K-031/135

AU 9467358 A C07C-229/52
 CA 2126518 A A61K-031/275
 JP 7053479 A 14 C07C-217/18
 ZA 9404932 A 34 C07C-000/00
 BR 9402699 A C07C-211/08
 US 5495048 A 9 C07C-225/16
 NZ 260968 A C07C-217/18
 JP 2519022 B2 14 C07C-217/18 Previous Publ. patent JP 7053479
 US 5574071 A 10 A61K-031/135 Div ex application US 94261615
 Div ex patent US 5495048
 CN 1103781 A A61K-031/135
 US 5637771 A 9 C07C-225/16 Div ex application US 94261615
 Div ex patent US 5495048
 HU 70835 T C07C-217/46
 AU 684507 B C07C-229/34 Previous Publ. patent AU 9467358
 IL 110254 A C07C-217/18
 EP 636367 B1 G A61K-031/135
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
 NL PT SE
 DE 59409248 G A61K-031/135 Based on patent EP 636367
 ES 2144471 T3 A61K-031/135 Based on patent EP 636367
 RU 2141942 C1 C07C-217/20
 NO 309924 B1 A61K-031/135 Previous Publ. patent NO 9402606
 CZ 288518 B6 C07C-225/16 Previous Publ. patent CZ 9401676

✓ Abstract (Basic): EP 636367 A

Use of phenyl or benzyl ketone derivs. of formula (I) and their acid-addn. salts in the prodn. of cholesterol-lowering medicaments is new. R1 = 1-7C alkyl; R2 = 1-7C alkyl or (2-6C alkenyl)methyl; L = 1-11C alkylene or 2-11C alkenylene, opt. bonded to the phenyl gp. through an O atom, or 1,4-phenylene; n = 0 or 1, provided that n = 0 when L does not contain an O atom; Q = 1-7C alkyl, 2-10C alkenyl or a gp. of formula Q1; R = H, halogen, CF3, CN or NO2; R3 and R4 = H, 1-4C alkyl or halogen; R5 = H, or when R = H then R5 = H or halogen.

34 named cpds. of formula (I) are new, including 4-(4-dimethylamino-2-butylenyloxy)-3-chloro-benzophenone; and (E)-4'-bromo-4-(4-(ethylmethylamino)-2-butenyloxy)-benzophenone. USE - (I) are used to prevent and treat cardiovascular disorders and atherosclerosis associated with hypercholesterolaemia. Dose is 2mg-2g/day.

Dwg.0/0

✓ Abstract (Equivalent): US 5637771 A

The compound 4-(6-(allyl-methyl-amino) hexyloxy)-3-fluoro-phenyl)-(4-bromo-phenyl)-methanone.

Dwg.0/0

US 5574071 A

A method of lowering cholesterol which comprises administering to a host requiring such treatment an effective amount of (I)

wherein one of R1 and R2 is C1-7-alkyl and the other is C1-7-alkyl or C2-6-alkenyl-methyl;

L is C1-11-alkylene or C2-11-alkenylene optionally bonded to the phenyl group via an O atom or L is 1,4-phenylene;

n is 0 or, when L contains an O atom, n is 0 or 1;

Q is C1-7-alkyl, C2-10-alkenyl or a group of formula (i) wherein R is H, halogen, CF3, CN or NO2;

R3 and R4 are H, C1-4-alkyl or halogen; and

R5 is H or, when R is H, R5 is H or halogen;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; AMINOALKYL; SUBSTITUTE; PHENYL; BENZYL; KETONE;

DERIVATIVE; PRODUCE; CHOLESTEROL; LOWER; MEDICAMENT

Index Terms/Additional Words: BENZOPHENONE

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/135; A61K-031/275; C07C-000/00; C07C-211/08; C07C-217/18; C07C-217/20; C07C-217/46; C07C-225/02; C07C-225/16; C07C-229/34; C07C-229/52

International Patent Class (Additional): A61K-031/13; A61K-031/215;
A61K-031/24; A61K-031/325; A61P-003/06; A61P-043/00; C07C-211/01;
C07C-211/21; C07C-211/26; C07C-211/27; C07C-211/48; C07C-217/54;
C07C-217/62; C07C-225/08; C07C-225/10; C07C-225/14; C07C-225/22;
C07C-229/38; C07C-255/50; C07C-255/56; C07C-255/57

File Segment: CPI

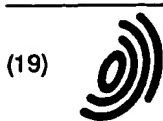
Manual Codes (CPI/A-N): B10-A15; B10-B04B; B14-F06; B14-F07

Chemical Fragment Codes (M2):

01 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G019 G100 H1 H103 H181 H341
H541 H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 H685 H714 H716
H721 H722 H723 J5 J581 L143 M111 M121 M135 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M231 M232 M233 M240 M262 M273
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331
M332 M333 M342 M344 M353 M372 M373 M383 M391 M414 M510 M520 M531
M532 M533 M540 M640 M650 M710 M781 M903 M904 P814 9509-02801-N
9509-02801-U
02 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G019 G100 H1 H103 H181 H341
H601 H602 H603 H604 H608 H609 H641 H642 H643 H685 H714 H716 H721
H722 H723 J5 J581 L143 M111 M121 M131 M150 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M231 M232 M233 M240 M262 M273
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M331 M332
M333 M342 M344 M353 M373 M391 M414 M510 M520 M531 M532 M533 M540
M640 M650 M710 M781 M903 M904 P814 9509-02802-N 9509-02802-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2001 The Dialog Corporation -



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 636 367 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
29.03.2000 Patentblatt 2000/13

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/135

(21) Anmeldenummer: 94110246.9

(22) Anmeldetag: 01.07.1994

(54) Verwendung von Phenalkylaminen zur Herstellung von cholesterinsenkenden Arzneimitteln

Use of phenylalkylamines for producing cholesterol lowering agents

Utilisation des phénylalkylamines pour la préparation des agents pour abaisser le taux de cholestérol

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 14.07.1993 CH 210793
28.04.1994 CH 132094

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.02.1995 Patentblatt 1995/05

(73) Patentinhaber:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
4002 Basel (CH)

(72) Erfinder:

- Aepli, Johannes
CH-4051 Basel (CH)
- Guerry, Philippe
CH-4055 Basel (CH)
- Jolidon, Synèse, Dr.
CH-4223 Blauen (CH)
- Morand, Olivier
F-68220 Hegenheim (FR)

(74) Vertreter: Mahé, Jean et al
F.Hoffmann-La Roche AG
Patent Department (PLP),
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel (CH)

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 401 798

EP-A- 0 410 359

EP-A- 0 464 465

- JOURNAL OF ANTIMICROBIAL
CHEMOTHERAPY, Bd.32, Nr.6, 1993 Seiten 837 -
842 GEBRE-HIWOT, A. ET AL 'THE IN-VITRO
ANTI-LEISHMANIAL ACTIVITY OF INHIBITORS
OF ERGOSTEROL BIOSYNTHESIS'
- PROCEEDINGS OF THE THIRD INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON MOLECULAR ASPECTS OF
CHEMOTHERAPY, Juni 1991, GDANSK,
POLAND Seiten 143 - 152 JOLIDON, S. ET AL
'INHIBITORS OF 2,3-OXIDOSQUALENE-
LANOSTEROL CYCLASE AS ANTIFUNGAL
AGENTS'
- BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Bd.37, Nr.10,
1988 Seiten 1955 - 1964 GERST, N. ET AL
'POTENT INHIBITION OF CHOLESTEROL
BIOSYNTHESIS IN 3T3 FIBROBLASTS BY N-
((1,5,9)-TRIMETHYLDECYL)- 4alpha,10-
DIMETHYL-8-AZA-TRANS-DECAL-3beta -OL, A
NEW 2,3-OXIDOSQUALENE CYCLASE
INHIBITOR'

Bemerkungen:

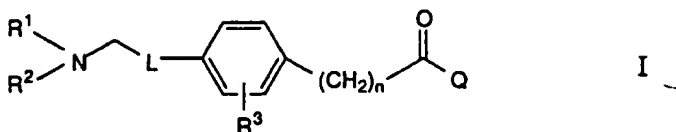
Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem
Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die
nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 636 367 B1

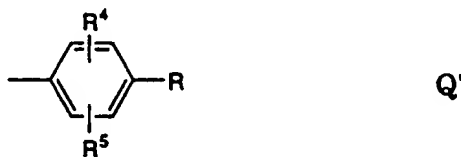
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel



10
worin

15 eins von R¹ und R² C₁₋₇-Alkyl und das andere C₁₋₇-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl-methyl,
L gegebenenfalls über ein O-Atom an die Phenylgruppe gebundenes C₁₋₁₁-Alkyl oder C₂₋₁₁-
Alkenyl, oder L 1,4-Phenylen,
n = 0 oder, falls L ein O-Atom enthält, n = 0 oder 1,
20 Q C₁₋₇-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl oder eine Gruppe der Formel Q':



30 R H, Halogen, CF₃, CN oder NO₂,
R³ und R⁴ H, C₁₋₄-Alkyl oder Halogen sind und
R⁵ H oder, falls R H ist, H oder Halogen ist,

und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Herstellung von Cholesterin senkenden Arzneimitteln.

35 [0002] Ferner betrifft die Erfindung neue unter die Formel I fallende Verbindungen, wie die folgenden:

4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
40 3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
2,4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
45 3,4-Dichlorphenyl-4'-[[dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-3,4-dichlorphenylketon,
(RS)-4'-(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenylketon,
p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[[dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-propylketon,
50 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
[4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
[4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon,
55 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
(E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon,
(E)-1-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,

- (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril,
 (E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
 5 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 10 (E)-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-methanon,
 4'[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyl-p-bromphenylketon.

[0003] Die Ausdrücke "Alkyl" und "Alkylen" bezeichnen geradkettige oder verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit einer bzw. zwei freien Valenzen, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isobutyl und t-Butyl, bzw. Methylen, Pentamethylen und Hexamethylen. Die Ausdrücke "Alkenyl" und "Alkenylen" bezeichnen geradkettige oder verzweigte, eine Doppelbindung enthaltende Kohlenwasserstoffreste mit einer bzw. zwei freien Valenzen, wie Vinyl und Propenyl, bzw. Propenylen.

[0004] Als pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze kommen Salze der Verbindungen I mit anorganischen und organischen Säuren, wie HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃, Citronensäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure, in Betracht.

[0005] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin n = 0 und R⁵ H ist.

[0006] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin

- a) R¹ Methyl und R² Methyl, Äthyl, Propyl oder Allyl und/oder
 25 b) L die Gruppe -CH=CHCH₂O-, insbesondere in trans-Form, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₃O-, -(CH₂)₅O-, -(CH₂)₆O- oder 1,4-Phenylen und/oder
 c) R³ H, Br, Cl, F oder CH₃ und/oder
 d) Q Propyl, Pentyl, Isohexyl, 4-Methyl-3-pentenyl oder 2,6-Dimethyl-5-heptenyl oder
 e) Q eine Gruppe Q' ist, in der R H, Br, Cl, F, J, CF₃, CN oder NO₂ und/oder R⁴ H, Br, Cl, F, oder CH₃ und/oder R⁵
 30 H oder F sind.

[0007] Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

- a) L C₅₋₁₁-Alkylen oder C₅₋₁₁-Alkylenoxy, insbesondere -(CH₂)₆- oder -(CH₂)₅O-; C₃₋₁₁-Alkenylenoxy, insbesondere -CH=CHCH₂O-, oder 1,4-Phenylen und/oder
 35 b) R³ H oder Halogen und/oder
 c) Q C₂₋₁₀-Alkenyl, insbesondere 4-Methyl-3-pentenyl; oder eine Gruppe Q', in der R CN, NO₂ oder Halogen, insbesondere Br, Cl oder F, und R⁴ H oder Cl ist,

40 speziell diejenigen, worin

- a) R¹ Methyl und R² Methyl oder Allyl und/oder
 b) L -(CH₂)₅O-, -CH=CHCH₂O- oder 1,4-Phenylen und/oder
 c) R³ H oder F und/oder
 45 d) Q 4-Methyl-3-pentenyl oder eine Gruppe Q', in der R Br, Cl, CN oder NO₂, R⁴ H oder Cl und R⁵ H ist.

[0008] Beispiele von bevorzugten Verbindungen sind

- trans-4-[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-bromobenzophenon,
 trans-4-[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzophenon,
 p-[4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl]carbonyl]benzonitril,
 2-Chlor-4-nitrophenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-keton,
 trans-4-[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorobenzophenon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 55 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,

(E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon.

[0009] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können wie in den US Patentschriften Nr. 5106878, 5137920 und 5177067 beschrieben hergestellt werden. Diejenigen Verbindungen, die in diesen Patentschriften nicht spezifisch genannt sind, sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die Herstellung solcher neuen Verbindungen ist in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

[0010] Die Verbindungen I und ihre Salze haben Cholesterin senkende Wirksamkeit und können daher insbesondere bei der Bekämpfung bzw. Verhütung der für die Mehrzahl der kardiovaskulären Krankheiten verantwortlichen Hypercholesterinämie und Atherosklerose verwendet werden.

[0011] Zum Beweis der Cholesterin senkenden Wirksamkeit der Verbindungen I und ihrer Salze wurde das durch D.L. Brasaemle und Attie A.D. (Biotechniques 6, 1988, 418-419) modifizierte Experiment von M. Krieger (Anal. Biochem. 135, 1983, 383-391) durchgeführt. In diesem Experiment verwendet man die Eigenschaft der Cholesterinsynthesehemmer, die Zellen CHO-K1 (Ovarzellen vom chinesischen Hamster) gegen die cytotoxischen Effekte des Polyenantibiotikums Amphotericin B zu schützen. Die Hemmung der Cholesterinsynthese wird als Schutz der lebendigen Zellen ausgedrückt und dieser Schutz wiederum als Anzahl der überlebenden Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Die EC₅₀-Werte in nMl in der nachfolgenden Tabelle A entsprechen der Konzentration, bei der 50% der Zellen überleben:

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle A	Formel I (R ¹ = Methyl)				
Verbin- dung Nr.	R ²	L	R ³	Q	EC ₅₀ nM/l
1	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0,015
2	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0,015
3	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	0,032
4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Chlor-4-nitrophenyl	0,046
5	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Nitrophenyl	0,049
6	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0,066
7	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,077
8	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Nitrophenyl	0,078
9	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Bromphenyl	0,21
10	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Brom-4-chlorphenyl	0,26
11	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,42
12	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Bromphenyl	0,43
13	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0,62
14	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Chlor-4-nitrophenyl	0,66
15	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Nitrophenyl	0,71
16	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dibromphenyl	0,71
17	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Jodphenyl	0,72
18	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Brom-4-chlorphenyl	0,73
19	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-Bromphenyl	0,80
20	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Methyl-3-pentenyl	0,80
21	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Fluorphenyl	0,90
22	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	2,4-Dichlorphenyl	0,91
23	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dichlorphenyl	0,93

24	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,6-Dimethyl-5-heptenyl	1,09
25	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-Bromphenyl	1,28
26	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	Pentyl	1,30
27	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Dibromphenyl	1,45
28	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Fluorphenyl	1,50
29	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	3,4-Dichlorphenyl	1,60
30	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Bromphenyl	1,70
31	Allyl	(CH ₂) ₆	H	4-Cyanophenyl	1,98
32	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Jodphenyl	2,30
33	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-Br	4-Bromphenyl	2,50
34	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	3,4-Dichlorphenyl	2,80
35	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Jodphenyl	2,90
36	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-Cl	4-Bromphenyl	2,90
37	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Br	4-Bromphenyl	3,20
38	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	4-Bromphenyl	3,20
39	Allyl	(CH ₂) ₅	H	4-Bromphenyl	3,50
40	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	3,50
41	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-Fluorphenyl	3,60
42	C ₂ H ₅	1,4-C ₆ H ₄	H	Phenyl	4,10
43	CH ₃	(CH ₂) ₅ O	H	4-Nitrophenyl	4,20
44	CH ₃	(CH ₂) ₆	H	4-Cyanophenyl	4,30
45	CH ₃	(CH ₂) ₆	2-CH ₃	Phenyl	4,30
46	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Methylphenyl	4,30
47	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	Propyl	4,40
48	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Fluorphenyl	4,86
49	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-Cl	Phenyl	5,60
50	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	4-Bromphenyl	5,60
51	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	2-CH ₃	Phenyl	5,80

52	CH ₃	(CH ₂) ₆ O	H	Phenyl	5,90
53	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2,4-Difluorphenyl	6,00
54	C ₃ H ₇	1,4-C ₆ H ₄	H	Phenyl	7,20
55	CH ₃	CH=CHCH ₂ O	3-Cl	Phenyl	7.60

[0012] Im obigen Experiment wurde für das 2,4-Difluorphenyl-4'-[(allyl-methylamino)methyl]-4-biphenylketon-hydrochlorid ein EC₅₀-Wert von 4,00 nM/l ermittelt.

[0013] Zum weiteren Beweis der Cholesterin senkenden Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze wurde analog dem in J. Biol. Chem. 256 (1981), 11923-11931 beschriebenen Experiment verfahren. Dabei wurde die Hemmung der Cholesterinsynthese in menschlichen Hepatomazellen (Hep G2) anhand der parallel induzierten Aufregulierung des LDL-Rezeptors ermittelt. Die Zellen wurden in Microtiterplatten gesät und mit dem Cholesterinsynthesehemmer behandelt. Die Konzentration des LDL-Rezeptors wird mittels einer ELISA-Methodik gemessen, wobei man den C7-LDL-Antikörper als primären Antikörper verwendet. Die EC₅₀-Werte in nM/l in der nachfolgenden Tabelle B entsprechen der Konzentration des Cholesterinsynthesehemmers, bei der die Aktivität des Rezeptors im Vergleich zur Kontrolle (d.h. nicht behandelten Zellen) um 50% erhöht wird.

Tabelle B

Verbindung Nr.	Formel I (R ¹ = Methyl)					EC ₅₀
	R ²	L	R ³	Q	n	nM/l
1	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0	50
2	Allyl	1,4-C ₆ H ₄	H	4-Cyanophenyl	0	43
3	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Nitrophenyl	0	63
4	CH ₃	1,4-C ₆ H ₄	H	2-Cl-4-NO ₂ Phenyl	0	153
7	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	2,4-(Cl)-Phenyl	0	82
Beispiel Nr.						
9a	Allyl	(CH ₂) ₅ O	H	4-Bromphenyl	0	51
9c	Allyl	(CH ₂) ₅ O	3-F	4-Bromphenyl	0	203
9d	Allyl	(CH ₂) ₅ O	2-F	4-Bromphenyl	0	57
9f	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Bromphenyl	0	10
9g	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	Isohexyl	0	177
9h	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Jodphenyl	0	94
9j	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Cyanophenyl	0	19
9l	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	2,6-(F) ₂ -Phenyl		220
9m	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Methyl-3-pentenyl	0	34
9n	Allyl	CH=CHCH ₂ O	2-F	4-Bromphenyl	0	133
9p	Allyl	CH=CHCH ₂ O	3-F	4-Methyl-3-pentenyl	1	98
9r	Allyl	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	1	222
9s	C ₂ H ₅	CH=CHCH ₂ O	H	4-Bromphenyl	0	122

[0014] Die 2- bzw. 3-Stellungen eines Substituenten R³ in den obigen Tabellen A und B entsprechen der ortho- bzw. meta-Stellung zu der in der Formel I enthaltenen Gruppe -(CH₂)_nC(O)Q.

[0015] Die Toxizität dieser Verbindungen ist gering, hat doch beispielsweise die Verbindung Nr. 20 eine LD₅₀ von 1250-2500 mg/kg per os bei der Maus.

5 [0016] Die Verbindungen I und ihre Salze können als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate werden oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht. Zur Herstellung solcher Präparate kann man den Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern vermischen. Als Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke, Talk, Stearinsäure
10 oder deren Salze verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse oder Fette; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Träger beispielsweise Wasser, Saccharose, Invertzucker und Glukose. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch
15 andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

[0017] Wie eingangs erwähnt sind Cholesterin senkende Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere der
20 genannten Wirkstoffe und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Wie eingangs erwähnt können diese Wirkstoffe bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Hypercholesterinämie und Atherosklerose verwendet werden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 2 mg bis etwa 2 g, vorzugsweise von etwa 10 bis etwa
25 100 mg angemessen sein. Dabei kann die Tagesdosis in einer, zwei oder drei Einzeldosen, z.B. zu einer oder zu den Mahlzeiten, eingenommen werden.

[0018] In den nachfolgenden Beispielen ist die Herstellung von bisher nicht bekannten Verbindungen der Formel I beschrieben.

30 Beispiel 1

[0019] Zu einer Lösung von 34,5 g 1,6-Dibromhexan, 9,9 g 3-Chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,6 g Tetrabutylammoniumbromid in 100 ml Methylenchlorid gibt man 100 ml einer 10-proz. wässrigen Natronlauge. Das heterogene Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat
35 getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographieren des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureäthylester 7:3 erhält man 4-[(6-Bromhexyl)oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. 58°C.

[0020] Eine Lösung von 3,0 g des erhaltenen Benzophenons in 30 ml Aethanol wird mit 16 ml einer 33-proz. Lösung von N-Allyl-methylamin in Aethanol für 1,5 Stunden in einem Druckrohr auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Wasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die über Natriumsulfat getrockneten organischen
40 Phasen werden eingedampft, und der Rückstand wird mit Hexan/Essigester (7:3) an Aluminiumoxid neutral chromatographiert. Man erhält das 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 133°C.

Beispiel 2

45 [0021] Analog Beispiel 1 erhält man

- a) aus 3,4'-Dibrom-4-hydroxybenzophenon, via 4-[(6-Bromhexyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. 97°C, das 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 126-127°C,
- 50 b) aus 3,4'-Dibrom-4-hydroxybenzophenon und trans 1,4-Dibrombuten, via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, das 4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, Smp. des Hydrochlorids 115-116°C,
- c) aus 3-Chlor-4'-jod-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 3-Chlor-4'-jod-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon, das 3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 511 (M⁺, 2,4%), 484 (2%), 482 (4%), 231 (2,5%), 154 (3,3%), 84 (100%),
- 55 d) via 4'-Brom-3-chlor-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon (Beispiel 3c), das 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 465 (M⁺, 2%), 463 (1,5%), 436 (4%), 434 (3%), 155 (3%), 154 (4%), 84 (100%).

Beispiel 3

[0022] Analog Beispiel 1 erhält man

- 5 a) via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3,4'-dibrombenzophenon (Beispiel 2b) mit Dimethylamin an Stelle von N-Allylmethylamin, das 2,4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 166-167°C,
 b) aus 3-Chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,4-Dibrombuten, via 4-[(4-Brom-2-butenyl)oxy]-3-chlorbenzophenon, Smp. 96-97°C, das 4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 195°C
 10 c) aus 4'-Brom-3-chlor-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 4'-Brom-3-chlor-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon, das 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 402 (M⁺Cl, 0,2%), 185 (1,3%), 183 (1,6%), 155 (2%), 128 (4%), 58 (100%).

15 Beispiel 4

[0023]

- 20 a) 35 ml Nitrobenzol werden in einem Eisbad abgekühlt und dann nacheinander mit 5,2 g Aluminiumchlorid und 5,0 g 4-Methylbiphenyl behandelt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gebracht und dann mit 7,7 g 3,4-Dichlorbenzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, auf Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit 2N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Essigester 9:1 chromatographiert. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-methyl-4-biphenylketon.
 25 b) Ein Gemisch aus 5,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-methyl-4-biphenylketon, 2,7 g N-Bromsuccinimid und 20 mg Azaisobutyronitril in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das ausgefallene Material wird abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol/Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon.
 30 c) 1,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon und 20 ml einer 33-proz. Lösung von Dimethylamin in Aethanol werden während 4 Stunden zum Sieden erhitzt, worauf das Gemisch eingedampft wird. Der Rückstand wird in Aether aufgenommen und mit einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält das 3,4-Dichlorphenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon-hydrochlorid, Smp. 223°C.

35 Beispiel 5

- [0024] 1,0 g 3,4-Dichlorphenyl-4'-brommethyl-4-biphenylketon, 1,5 ml N-Allylmethylamin und 0,84 g Kaliumcarbonat in 25 ml Aethanol werden während 4 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft, und der Rückstand wird mit Aether extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und mit einer
 40 ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält das 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-3,4-dichlorphenylketon-hydrochlorid, Smp. 160°C.

Beispiel 6

45 [0025]

- a) Eine Lösung des aus 344 mg Magnesium und 2,27 g 1,4-Dibrombenzol in 15 ml THF hergestellten Grignard-Reagenzes wird zu einer Suspension von 2 g 4-Brom-N,N-dimethylbenzylamin und 158 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 10 ml THF getropft. Die Zugabe erfolgt dabei bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch noch 5 Stunden zum Sieden erhitzt und dann unter
 50 vermindertem Druck eingedampft. Man versetzt dann mit Aether und gesättigter Ammoniumchloridlösung und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird mit Aether extrahiert. Die organischen Auszüge werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Eluieren mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 gereinigt. Man erhält das 4'-Brom-N,N-dimethylbiphenylmethanamin, Smp. 60-62°C.
 55 b) Eine Lösung des aus 0,94 g 4'-Brom-N,N-dimethylbiphenylmethanamin und 146 mg Magnesium in 5 ml THF hergestellten Grignard-Reagenzes wird eine Lösung von 1,07 g Citronellal in 10 ml THF zugetropft. Die Zugabe erfolgt dabei bei Raumtemperatur und unter einer Argonatmosphäre. Das Gemisch wird dann 6 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und anschliessend mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Man extrahiert mit Aether, trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat und dampft sie ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel erhält man das (RS)-4'-[(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl]- α -(2,6-dimethyl-5-heptenyl)-methanol, MS m/e: M^+ 365 (21%), 321 (19%), 280 (36%), 58 (100%).

c) Eine Lösung von 406 mg DMSO in 2 ml Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 327 mg Oxalylchlorid in 10 ml Methylenchlorid bei -70°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Minuten gerührt, worauf eine Lösung von 810 mg des Produkts von b) in 5 ml Methylenchlorid dazugegeben wird. Man rührt noch weitere 15 Minuten und versetzt das Reaktionsgemisch dann bei -70°C mit 1,18 g Triäthylamin. Man lässt das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt mit einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dem nach Filtrieren und Eindampfen erhaltenen Material gibt man eine heisse Lösung von 263 mg Fumarsäure in 5 ml Aethanol zu. Das ausgefallene Fumarat wird aus Aethanol umkristallisiert. Man erhält das (RS)-4'-(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenylketonfumarat, Smp. 116-123°C.

Beispiel 7

[0026]

a) Analog Beispiel 6 a) erhält man aus 4-Bromtoluol und 3-Chlorbrombenzol das 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, Sdp. 110-115°C/20Pa.

b) Ein Gemisch von 4,76 g 3-Chlor-4'-methylbiphenyl, 2,94 g Hexamethylentetramin und 30 ml Trifluoressigsäure wird 5 Tage unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann konzentriert und mit Eiswasser versetzt, worauf man während 15 Minuten rührt, mit Natriumcarbonat basisch stellt und mit Aether extrahiert. Nach

eindampfen der ätherischen Extrakte und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Elutionsmittel erhält man das 2-Chlor-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd, Sdp. 210-215°C/25Pa.

c) Analog Beispiel 6 b) und 6 c) erhält man aus 2-Chlor-4-(4'-methylphenyl)benzaldehyd und 1,4-Dibrombenzol das p-Bromphenyl-2-chlor-4'-methyl-4-biphenylketon als farbloses Öl, MS m/e : 386 (M^+ , 46%), 306 (9%), 229 (100%).

d) Analog Beispiel 4 b) erhält man aus p-Bromphenyl-2-chlor-4'-methyl-4-biphenylketon das 4'-Brommethyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketon.

e) Analog Beispiel 4 c) erhält man durch Behandlung des 4'-Brommethyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketons mit Dimethylamin und dann mit Chlorwasserstoff das p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketonhydrochlorid, Smp. 189-191°C.

Beispiel 8

[0027] Eine Lösung des aus 228 mg Magnesium und 1,42 g n-Propylbromid in 10 ml THF hergestellten Grignardreagenzes wird einer Lösung von 1,16 g 4'-[(Dimethylamino)methyl]-N-methoxy-N-methyl-4-biphenylcarboxamid in 10 ml THF bei 0°C unter Argon zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch noch 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Man versetzt mit Methylenchlorid und gesättigter Ammoniumchloridlösung und trennt die wässrige Phase ab. Diese wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie and Kieselgel unter Eluieren mit Methylenchlorid-Methanol 95:5 gereinigt. Nach Umsetzung mit Fumarsäure in Aethanol erhält man das 4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenylpropylketonfumarat, Smp. von 155-156°C.

Beispiel 9

Ausgangsmaterialien

[0028]

A) Ein Gemisch von 41 g 4-Hydroxybenzoesäure und 400 ml Hexamethyldisilazan wird 2 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt, eingengt und in 400 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 3 Tropfen DMF werden 28 ml Oxalylchlorid zugetropft. Es wird gerührt, dann eingengt und getrocknet. Das erhaltene Säurechlorid wird mit 31 g N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid in 520 ml Methylenchlorid suspendiert und bei 0°C während 2 Stunden mit 73 ml N-Methylmorpholin versetzt. Ueber Nacht wird aufgewärmt, in Essigester aufgenommen und mit

Wasser, 10% wässrige KHSO_4 - und gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Man erhält 76 g N-Methoxy-N-methyl-trimethylsilanyloxy-benzamid, MS: m/e 238 (M^+ - CH_3).

B) Analog Absatz A) erhält man

Ba) aus 4-Hydroxyphenylessigsäure das N-Methoxy-N-methyl-2-(4-trimethylsilanyloxy-phenyl)-acetamid, MS: m/e 267 (M^+), 252 (M^+ - CH_3).

Bb) aus 3-Fluor-4-hydroxy-phenylessigsäure das N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilanyloxy-phenyl)-acetamid, MS: m/e 285 (M^+).

C) Zu einem aus 1 g Magnesium und 5,7 g 1-Brom-4-methyl-3-penten hergestellten Grignard-Reagenz wird bei 0°C eine Lösung von 6,3 g N-Methoxy-N-methyl-trimethylsilanyloxy-benzamid zugetropft. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur unter Rühren stehen gelassen. Es wird mit 10% wässriger KHSO_4 -Lösung versetzt und dann mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10% wässriger NaCl -Lösung neutral gewaschen, dann getrocknet und eingeeengt. Die Silylgruppe wird in 10% wässrigem THF mit 1N Salzsäure abgespalten. Dann wird in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie über Silicagel unter Eluieren mit Methylenchlorid/0,5% Methanol werden 2,1 g 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-on erhalten. MS: m/e 204 (M^+).

D) Analog Absatz C) erhält man aus N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilanyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Bb) das 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-hept-5-en-2-on, MS: m/e 236 (M^+).

E) Eine Lösung von 45 ml n-Butyllithium (1,6M in Hexan) wird zu einer auf -78°C gekühlten Suspension von 18,2 g 1,4-Dibrombenzol in 140 ml THF getropft. Dann werden bei -78°C 10 g N-Methoxy-N-methyl-2-(3-fluor-4-trimethylsilanyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Bb) in 35 ml THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei -78°C gerührt, dann 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren stehen gelassen. Nach Verdünnen mit Essigester wird mit 10% wässriger KHSO_4 -, gesättigter NaHCO_3 - und 10% wässriger NaCl -Lösung gewaschen. Nach Extraktion mit Essigester werden die organischen Phasen getrocknet und eingeeengt. Dann wird mit 105 ml THF, 11 ml H_2O und 5 Tropfen 1N HCl die Silylgruppe abgespalten. Einengen, Auflösung in Methylenchlorid, Trocknen und Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/0,5% Methanol als Eluent ergeben 9,2 g 1-(4-Brom-phenyl)-2-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-ethanon. MS: m/e 308 (M^+ , 1 Br).

F) Analog Absatz E) erhält man aus N-Methoxy-N-methyl-2-(4-trimethylsilanyloxy-phenyl)-acetamid (Absatz Ba) das 1-(4-Brom-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethanon, MS: m/e 290 (M^+ , 1 Br).

G) 14 ml Nitrobenzol werden im Eisbad gekühlt und dann nacheinander mit 3,8 g AlCl_3 und 3,7 g 5-Methyl-hexansäurechlorid in 5 ml Nitrobenzol gemischt. Das Gemisch wird gerührt und dann mit 2,7 ml 2-Fluor-anisol versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und 10% wässriger NaCl -Lösung gewaschen, dann getrocknet und eingeeengt und mit Pentan auskristallisiert. Es werden 5,3 g 1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on erhalten, MS: m/e 238 (M^+).

H) Analog Absatz G) erhält man:

Ha) aus 4-Brom-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, Smp. 142-143°C,

Hb) aus 4-Cyano-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das 4-(3-Fluor-4-methoxy-benzoyl)-benzonitril, Smp. 132,5-133°C,

Hc) aus 4-Brom-benzoylchlorid und 3-Fluor-anisol das (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, MS: m/e 308 (M^+ , 1 Br),

Hd) aus 2,6-Difluor-benzoylchlorid und 2-Fluor-anisol das (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon, Smp. 79-83°C.

I) Eine Lösung von 3,9 g (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Hd)) in 30 ml Essigsäure wird mit 20 ml wässrige 62% HBr -Lösung bei 125°C gerührt, dann eingedampft, mit Toluol nachgedampft und in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung und 10% NaCl -Lösung gewaschen und dann getrocknet. Es werden 3,6 g (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon erhalten, MS: m/e 252 (M^+).

J) Analog erhält man:

Ja) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Ha)) das (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon, Smp. 183-184°C,

Jb) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-methanon (Absatz Hc) das (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-

hydroxy-phenyl)-methanon, MS: m/e 294 (M^+ , 1 Br),

Jc) aus Anisol und 5-Methyl-hexansäurechlorid via 1-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on direkt das 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on, MS: m/e 206 (M^+).

K) Eine Lösung von 50 g 4-(3-Fluor-4-methoxy-benzoyl)-benzonitril in 550 ml Methylenchlorid wird bei 5°C mit 70 ml BBr_3 versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird 1 l 1M NaOH zugetropft. Dann wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung und Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Ether werden 34 g 4-(3-Fluor-4-hydroxy-benzoyl)-benzonitril erhalten, Smp. 168,5-169,5°C.

Produkte

[0029] Analog Beispiel 1 erhält man

a) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und 1,6-Dibromhexan, via 4'-Brom-4-[(6-bromhexyl)oxy]benzophenon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon-hydrobromid, Smp. 117-119°C,

b) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und 1,4-Dibrombutan, via 4'-Brom-4-[(6-brombutyl)oxy]benzophenon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon-hydrobromid, Smp. 149-151°C,

c) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Ja) und 1,6-Dibromhexan, via [4-(6-Brom-hexyl)-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 447 (M^+ , 1 Br),

d) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Jb) und 1,6-Dibromhexan, via [4-(6-Brom-hexyl)-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das in das Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 106-109°C,

e) aus 4'-Trifluormethyl-4-hydroxybenzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e M 390 ($M+H^+$),

f) aus (4-Brom-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Ja) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid übergeführt wird, MS: m/e 418 ($M+H^+$, 1 Br),

g) aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on (Absatz Jc) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on, das ins Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 105-106°C,

h) aus (4-Hydroxy-phenyl)-(4-jod-phenyl)-methanon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon, das ins Hydrochlorid übergeführt wird, Smp. 152-153°C,

i) aus 1-(3-Fluor-4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on (Absatz G), via 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-hexan-1-on und (E)-1-[4-Brom-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on, das als Hydrobromid isoliert wird, Smp. 106-107°C,

j) aus 4-(3-Fluor-4-hydroxy-benzoyl)-benzonitril (Absatz K) mit (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-4-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-3-fluor-benzoyl]-benzonitril und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril, MS: m/e 364 (M^+),

k) aus 4-(4-Hydroxy-benzoyl)-benzonitril mit (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-4-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-benzoyl]-benzonitril und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril, MS: m/e 346 (M^+),

l) aus (2,6-Difluor-phenyl)-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz I) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-(4-Brom-but-2-enyloxy)-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon, das als Hydrobromid isoliert wird, Smp. 162°C,

m) aus 1-(4-Hydroxy-phenyl)-5-methyl-hex-4-en-1-on (Absatz C) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-[4-Brom-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-

amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on, das als Fumarat isoliert wird, MS: m/e 327 (M⁺),

n) aus (4-Brom-phenyl)-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-methanon (Absatz Jb) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methyl-amin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 88-92°C,

o) aus 4-Fluor-4'-hydroxy-benzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, MS: m/e 338 (M-H⁺),

p) aus 1-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-hept-5-en-2-on (Absatz D) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-1-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on, das als Fumarat isoliert wird, MS: m/e 359 (M⁺),

q) aus 1-(4-Brom-phenyl)-2-(3-fluor-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (Absatz E) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-2-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-ethanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-ethanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 114-116°C,

r) aus 1-(4-Brom-phenyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethanon (Absatz Fa) und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-2-[4-[4-Brom-but-2-enoxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon und Reaktion mit N-Allyl-methylamin das (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon, das als Hydrochlorid isoliert wird, Smp. 150-153°C,

s) aus 4'-Brom-4-hydroxybenzophenon und (E)-1,4-Dibrombuten, via (E)-[4-(4-Brom-but-2-enoxy)-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon und Reaktion mit N-Ethyl-methylamin das (E)-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enoxy]-phenyl]-methanon-hydrobromid, Smp. 171,5°C (Zersetzung).

Beispiel 10

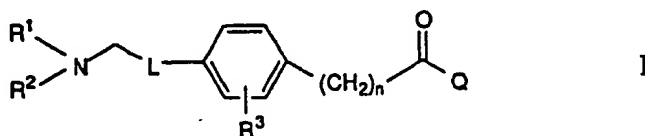
[0030] Analog Beispiel 4c) erhält man durch Behandlung des 4'-Brom-methyl-2-chlor-p-bromphenyl-4-biphenylketons mit N-Allyl-methylamin das 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyl-p-bromphenylketon, MS: m/e 453 (M⁺, 1 Br).

Galenisches Beispiel.

[0031] Eine Hartgelatine kapsel enthält z.B. 3,125, 6,25, 12,5, 25 oder 50 mg einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon und feinkristalline Lactose bis zu einem Gesamtfüllgewicht von 580-590 mg.

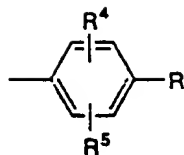
Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der Formel



worin

eins von R¹ und R² C₁₋₇-Alkyl und das andere C₁₋₇-Alkyl oder C₂₋₆-Alkenyl-methyl,
 L gegebenfalls über ein O-Atom an die Phenylgruppe gebundenes C₁₋₁₁-Alkyl oder C₂₋₁₁-Alkenyl, oder L 1,4-Phenylen,
 n = 0 oder, falls L ein O-Atom enthält, n = 0 oder 1,
 Q C₁₋₇-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl oder eine Gruppe der Formel Q':



Q'

R H, Halogen, CF₃, CN oder NO₂,
 R³ und R⁴ H, C₁₋₄-Alkyl oder Halogen sind und
 R⁵ H oder, falls R H ist, H oder Halogen ist,

und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bei der Herstellung von Cholesterin senkenden Arzneimitteln.

2. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei n = 0 und R⁵ H ist.

3. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei

a) R¹ Methyl und R² Methyl, Aethyl, Propyl oder Allyl und/oder

b) L die Gruppe -CH=CHCH₂O-, insbesondere in trans-Form, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₃O-, -(CH₂)₅O-, -(CH₂)₆O- oder 1,4-Phenylen und/oder

c) R³ H, Br, Cl, F oder CH₃ und/oder

d) Q Propyl, Pentyl, Isohexyl, 4-Methyl-3-pentenyl oder 2,6-Dimethyl-5-heptenyl oder

e) Q eine Gruppe Q' ist, in der R H, Br, Cl, F, J, CF₃, CN oder NO₂ und/oder R⁴ H, Br, Cl, F, oder CH₃ und/oder R⁵ H oder F sind.

4. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei

a) L C₅₋₁₁-Alkylen oder C₅₋₁₁-Alkylenoxy, insbesondere -(CH₂)₆- oder -(CH₂)₅O-; C₃₋₁₁-Alkenylenoxy, insbesondere -CH=CHCH₂O-, oder 1,4-Phenylen und/oder

b) R³ H oder Halogen und/oder

c) Q C₂₋₁₀-Alkenyl, insbesondere 4-Methyl-3-pentenyl; oder eine Gruppe Q', in der R CN, NO₂ oder Halogen, insbesondere Br, Cl oder F, und R⁴ H oder Cl ist.

5. Verwendung gemäss Anspruch 4, wobei

a) R¹ Methyl und R² Methyl oder Allyl und/oder

b) L -(CH₂)₅O-, -CH=CHCH₂O- oder 1,4-Phenylen und/oder

c) R³ H oder F und/oder

d) Q 4-Methyl-3-pentenyl oder eine Gruppe Q', in der R Br, Cl, CN oder NO₂, R⁴ H oder Cl und R⁵ H ist.

6. Verwendung gemäss Anspruch 1 oder 2 wobei die Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:

trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-bromobenzophenon
 trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzophenon
 p-[[4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl]carbonyl]benzonitril
 2-Chlor-4-nitrophenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-yl-keton.

trans-4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorobenzophenon.

7. Verwendung gemäss Anspruch 1, wobei die Verbindung aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:

- 5 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
 10 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon.

8. Die Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 oder 2 gewählt aus der folgenden Gruppe:

- 15 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
 4-[[6-(Allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 4-[[4-(Allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 3-Chlor-4'-jod-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
 2,4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibrombenzophenon,
 20 4-[[4-(Dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorbenzophenon,
 4'-Brom-3-chlor-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenon,
 3,4-Dichlorphenyl-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl-3,4-dichlorphenylketon,
 (RS)-4'-[(Dimethylaminomethyl)-4-biphenyl-2,6-dimethyl-5-heptenyl-keton,
 25 p-Bromphenyl-2-chlor-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenylketon,
 4'-[(Dimethylamino)methyl]-4-biphenyl-propylketon.

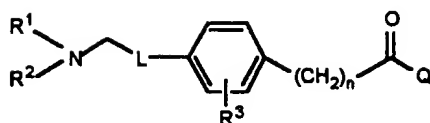
9. Die Verbindungen der Formel I gemäss Anspruch 1 gewählt aus der folgenden Gruppe:

- 30 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[4-(Allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 [4-[6-(Allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon,
 35 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-jod-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-5-methyl-hexan-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-benzoyl]-benzonitril,
 40 (E)-4-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzonitril,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-(2,6-difluor-phenyl)-methanon,
 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-on,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluor-phenyl]-(4-brom-phenyl)-methanon,
 (E)-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-fluor-phenyl)-methanon,
 45 (E)-1-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-on,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluor-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-2-[4-[4-(Allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-1-(4-brom-phenyl)-ethanon,
 (E)-(4-Brom-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-methanon,
 4'-[(Allylmethylamino)methyl]-2-chlor-4-biphenyl-p-bromphenylketon.

Claims

1. Use of the compounds of the formula

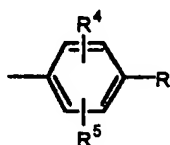
55



I

wherein

one of R^1 and R^2 is C_{1-7} -alkyl and the other is C_{1-7} -alkyl or C_{2-6} -alkenyl-methyl,
 L is C_{1-11} -alkylene or C_{2-11} -alkenylene optionally bonded to the phenyl group via an O atom or L is 1,4-phenylene,
 n = 0 or, where L contains an O atom, n = 0 or 1;
 Q is C_{1-7} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl or a group of formula Q' :

 Q'

R is H, halogen, CF_3 , CN or NO_2 ,
 R^3 and R^4 are H, C_{1-4} -alkyl or halogen and
 R^5 is H or, where R is H, H or halogen,

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts for the manufacture of cholesterol-lowering medicaments.

2. Use in accordance with claim 1, whereby n = 0 and R^5 is H.

3. Use in accordance with claim 1 or 2, whereby

a) R^1 is methyl and R^2 is methyl, ethyl, propyl or allyl and/or

b) L is the group $-CH=CHCH_2O-$, especially in the trans form, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3O-$, $-(CH_2)_5O-$, $-(CH_2)_6O-$ or 1,4-phenylene and/or

c) R^3 is H, Br, Cl, F or CH_3 and/or

d) Q is propyl, pentyl, isohexyl, 4-methyl-3-pentenyl or 2,6-dimethyl-5-heptenyl or

e) Q is a group Q' in which R is H, Br, Cl, F, I, CF_3 , CN or NO_2 and/or R^4 is H, Br, Cl, F or CH_3 , and/or R^5 is H or F.

4. Use in accordance with claim 1 or 2, whereby

a) L is C_{5-11} -alkylene or C_{5-11} -alkyleneoxy, especially $-(CH_2)_6-$ or $-(CH_2)_5O-$; C_{3-11} -alkenyleneoxy, especially $-CH=CHCH_2O-$, or 1,4-phenylene and/or

b) R^3 is H or halogen and/or

c) Q is C_{2-10} -alkenyl, especially 4-methyl-3-pentenyl; or a group Q' in which R is CN, NO_2 or halogen, especially Br, Cl or F, and R^4 is H or Cl.

5. Use in accordance with claim 4, whereby

a) R¹ is methyl and R² is methyl or allyl and/or

b) L is -(CH₂)₅O-, -CH=CHCH₂O- or 1,4-phenylene and/or

5 c) R³ is H or F and/or

d) Q is 4-methyl-3-pentenyl or a group Q' in which R is Br, Cl, CN or NO₂, R⁴ is H or Cl and R⁵ is H.

6. Use in accordance with claim 1 or 2, whereby the compound is selected from the following group:

10

trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-bromobenzophenone,
trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-4'-nitrobenzophenone,
p-[[4'-[(allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl]carbonyl]benzotrile,
2-chloro-4-nitrophenyl 4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl ketone,
15 trans-4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-2',4'-dichlorobenzophenone.

7. Use in accordance with claim 1, whereby the compound is selected from the following group:

20

[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
(E)-1-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-one,
25 (E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone.

25

8. The compounds of formula I in accordance with claim 1 or 2 selected from the following group:

30

4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3-chlorobenzophenone,
4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]-3,4'-dibromobenzophenone,
4-[[4-(allylmethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibromobenzophenone,
3-chloro-4'-iodo-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenone,
4'-bromo-3-chloro-4-[[6-(allylmethylamino)hexyl]oxy]benzophenone,
2,4-[[[4-(dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3,4'-dibromobenzophenone,
4-[[4-(dimethylamino)-2-butenyl]oxy]-3-chlorobenzophenone,
35 4'-bromo-3-chloro-4-[[6-(dimethylamino)hexyl]oxy]benzophenone,
3,4-dichlorophenyl 4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl ketone,
4'-[(allylmethylamino)methyl]-4-biphenyl 3,4-dichlorophenyl ketone,
(RS)-4'-(dimethylaminomethyl)-4-biphenyl 2,6-dimethyl-5-heptenyl ketone,
p-bromophenyl 2-chloro-4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl ketone,
40 4'-[(dimethylamino)methyl]-4-biphenyl propyl ketone.

40

9. The compounds of formula I in accordance with claim 1 selected from the following group:

45

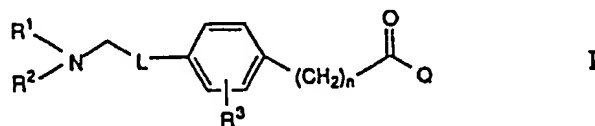
[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
[4-[4-(allyl-methyl-amino)-butoxy]-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-3-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
[4-[6-(allyl-methyl-amino)-hexyloxy]-2-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-trifluoromethyl-phenyl)-methanone,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
50 (E)-1-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hexan-1-one,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-iodo-phenyl)-methanone,
(E)-1-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-5-methyl-hexan-1-one,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-benzoyl]-benzotrile,
(E)-4-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-benzoyl]-benzotrile,
55 (E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-(2,6-difluoro-phenyl)-methanone,
(E)-1-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-5-methyl-hex-4-en-1-one,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-2-fluoro-phenyl]-(4-bromo-phenyl)-methanone,
(E)-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-(4-fluoro-phenyl)-methanone,

55

(E)-1-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-6-methyl-hept-5-en-2-one,
 (E)-2-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-3-fluoro-phenyl]-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone,
 (E)-2-[4-[4-(allyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-1-(4-bromo-phenyl)-ethanone,
 (E)-(4-bromo-phenyl)-[4-[4-(ethyl-methyl-amino)-but-2-enyloxy]-phenyl]-methanone,
 4'-[(allylmethylamino)methyl]-2-chloro-4-biphenylyl p-bromophenyl ketone.

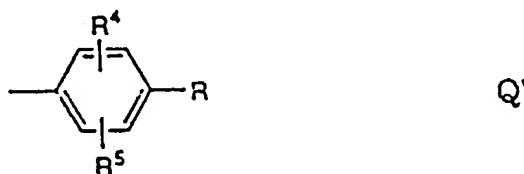
Revendications

1. Utilisation des composés de formule



dans laquelle

l'un des radicaux R^1 et R^2 est un groupe alkyle en C_{1-7} et l'autre est un groupe alkyle en C_{1-7} ou (alcényle en C_{2-6})méthyle,
 L est un groupe alkylène en C_{1-11} ou alcénylène en C_{2-11} éventuellement lié au groupe phényle par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène, ou encore L est le groupe 1,4-phénylène,
 n vaut 0, ou encore, si L contient un atome d'oxygène, n vaut 0 ou 1,
 Q est un groupe alkyle en C_{1-7} , alcényle en C_{2-10} , ou un groupe de formule Q' :



R est H, un halogène, CF_3 , CN ou NO_2 ,
 R^3 et R^4 sont H ou des groupes alkyle en C_{1-4} ou halogéno, et
 R^5 est H ou encore, si R est H, H ou un atome d'halogène,

et leurs sels d'addition avec un acide acceptables d'un point de vue pharmaceutique, pour la préparation de médicaments hypocholestérolémiques.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle n vaut 0 et R^5 est H.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle

- R^1 est le groupe méthyle et R^5 est le groupe méthyle, éthyle, propyle ou allyle, et/ou
- L est le groupe $-CH=CHCH_2O-$, en particulier sous forme trans, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_3O-$, $-(CH_2)_5O-$, $-(CH_2)_6O-$ ou le groupe 1,4-phénylène, et/ou
- R^3 est H, Br, Cl, F ou CH_3 , et/ou
- Q est le groupe propyle, pentyle, isohexyle, 4-méthyl-3-pentényle ou 2,6-diméthyl-5-heptényle, ou
- Q est un groupe Q' dans lequel R est H, Br, Cl, F, I, CF_3 , CN ou NO_2 , et/ou R^4 est H, Br, Cl, F ou CH_3 et/ou R^5 est H ou F.

4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle

- L est un groupe alkylène en C_{5-11} ou alkylénoxy en C_{5-11} , en particulier $-(CH_2)_6-$ ou $-(CH_2)_5O-$; un groupe

alcénylén oxy en C₃₋₁₁, en particulier -CH=CHCH₂O-, ou le groupe 1,4-phénylène, et/ou

b) R³ est H ou un halogène, et/ou

c) Q est un groupe alcényle en C₂₋₁₀, en particulier le groupe 4-méthyl-3-pentényle ; ou un groupe Q' dans lequel R est CN, NO₂ ou un halogène, en particulier Br, Cl ou F, et R⁴ est H ou Cl.

5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle

a) R¹ est le groupe méthyle et R² est le groupe méthyle ou allyle, et/ou

b) L est -(CH₂)₅O-, -CH=CHCH₂O- ou le groupe 1,4-phénylène, et/ou

c) R³ est H ou F, et/ou

d) Q est le groupe 4-méthyl-3-pentényle ou un groupe Q' dans lequel R est Br, Cl, CN ou NO₂, R⁴ est H ou Cl et R⁵ est H.

6. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle les composés sont choisis dans le groupe suivant :

trans-4-[[4-(allylméthylamino)-2-butényl]-oxy]-4'-bromobenzophénone,
trans-4-[[4-(allylméthylamino)-2-butényl]-oxy]-4'-nitrobenzophénone,
p-[[4'-[(allylméthylamino)-méthyl]-4-biphényl]-carbonyl]-benzonitrile,
2-chloro-4-nitrophényl-4'-[(diméthylamino)-méthyl]-4-biphényl-4-cétone,
trans-4-[[4-(allylméthylamino)-2-butényl]-oxy]-2'-4'-dichlorobenzophénone.

7. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle les composés sont choisis dans le groupe suivant :

[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-phényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-3-fluorophényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-2-fluorophényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl]-[4-bromo-phényl]-méthanone,
(E)-1-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-5-méthylhex-4-ène-1-one,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-2-fluorophényl]-[4-bromo-phényl]-méthanone.

8. Composés de formule I selon la revendication 1 ou 2, choisis dans le groupe suivant :

4-[[6-(allylméthylamino)-hexyl]-oxy]-3-chlorobenzophénone,
4-[[6-(allylméthylamino)-hexyl]-oxy]-3,4'-dibromobenzophénone,
4-[[4-(allylméthylamino)-2-butényl]-oxy]-3,4'-dibromobenzophénone,
3-chloro-4'-iodo-4-[[6-(allylméthylamino)-hexyl]-oxy]-benzophénone,
4'-bromo-3-chloro-4-[[6-(allylméthylamino)-hexyl]-oxy]-benzophénone,
2,4-[[4-(diméthylamino)-2-butényl]-oxy]-3,4'-dibromobenzophénone,
4-[[4-(diméthylamino)-2-butényl]-oxy]-3-chlorobenzophénone,
4'-bromo-3-chloro-4-[[6-(diméthylamino)-hexyl]-oxy]-benzophénone,
3,4-dichlorophényl-4'-[(diméthylamino)-méthyl]-4-biphényl-4-cétone,
4'-[(allylméthylamino)-méthyl]-4-biphényl-3,4-dichlorophényl-4-cétone,
(RS)-4'-[(diméthylaminométhyl)-4-biphényl]-2,6-diméthyl-5-heptényl-4-cétone,
p-bromophényl-2-chloro-4'-[(diméthylamino)-méthyl]-4-biphényl-4-cétone,
4'-[(diméthylamino)-méthyl]-4-biphényl-4-propyl-4-cétone.

9. Composés de formule I selon la revendication 1, choisis dans le groupe suivant :

[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-phényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
[4-[4-(allylméthylamino)-butoxy]-phényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-3-fluorophényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
[4-[6-(allylméthylamino)-hexyloxy]-2-fluorophényl]-[4-bromophényl]-méthanone,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-[4-trifluorométhylphényl]-méthanone,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl]-[4-bromo-phényl]-méthanone,
(E)-1-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-5-méthylhexane-1-one,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-[4-iodophényl]-méthanone,
(E)-1-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl-5-méthylhexane-1-one,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorobenzoyl]-benzonitrile,

EP 0 636 367 B1

(E)-4-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-benzoyl]-benzonitrile,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl]-(2,6-difluorophényl)-méthanone,
(E)-1-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-5-méthylhex-4-ène-1-one,
(E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-2-fluorophényl]-(4-bromophényl)-méthanone,
5 (E)-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-(4-fluorophényl)-méthanone,
(E)-1-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl]-6-méthyl-hept-5-ène-2-one,
(E)-2-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-3-fluorophényl]-1-(4-bromophényl)-éthanone,
(E)-2-[4-[4-(allylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-1-(4-bromophényl)-éthanone,
10 (E)-(4-bromophényl)-[4-[4-(éthylméthylamino)-but-2-ényloxy]-phényl]-méthanone,
4'-[(allylméthylamino)méthyl]-2-chloro-4-biphénylyl-p-bromophénylcétone



Our Company, Products & Strategy

[About HLR](#)

Employee Announcement

[Company News](#)
[Corporate
Advertisements](#)
[PLB Update](#)
[Products](#)
[Publications](#)
[Speeches](#)
[Strategic
Initiatives](#)
[Strategy Watch](#)

September 21, 2001

To All Roche Pharmaceuticals Employees:

2002 Holiday Schedule

We are pleased to announce the holiday schedule for the year 2002. Depending on the calendar for any given year, the Company-paid holidays average 13 days annually, which maintains a leadership position with companies similar to Roche. This benefit, along with other Roche benefits, reflects our genuine appreciation for each employee's continued dedicated service, contributions and commitment to the success of our Company.

The holiday schedule for 2002 is as follows:

Holiday	Date(s)
*Floating Holiday	To Be Scheduled by Employee
Memorial Day	Monday, May 27, 2002
Independence Day	Thursday, July 4, 2002
	Friday, July 5, 2002
Labor Day	Monday, September 2, 2002
Thanksgiving	Thursday, November 28, 2002
	Friday, November 29, 2002
Year-End Holiday	Tuesday, December 24 through Friday,
	December 27, 2002
	Monday, December 30, 2002 through
	Wednesday, January 1, 2003

*New Hires: Employees who join Roche in the first quarter of the year will have use of the Floating Holiday in that calendar year. Those hired on or after the first working day in April will be able to use a Floating Holiday beginning in the following calendar year.

Stephen D. Grossman
Vice President

**Vice President
Human Resources**

[Employee Announcements Listing](#)

[Top of Page](#)